FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE BORDEAUX

ANNÉE 1895-96 N° 15

ESSAI

SUR LA

THÉRAPEUTIQUE IMMUNISANTE

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20 NOVEMBRE 1895

PAR

Joseph-Raymond RICAUD

Né à Branne (Gironde), le 17 Février 1870.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

MM. ARNOZAN, professeur, *président*
DUPUY, professeur,
MESNARD, agrégé,
SABRAZÈS, agrégé, } *Juges*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

BORDEAUX
IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE GAGNEBIN
72, Rue du Pas-Saint-Georges, 72

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE BORDEAUX

ANNÉE 1895-96 N° 15

ESSAI

SUR LA

THÉRAPEUTIQUE IMMUNISANTE

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20 NOVEMBRE 1895

PAR

Joseph-Raymond RICAUD

Né à Branne (Gironde), le 17 Février 1870.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

MM. ARNOZAN, professeur, *président*
DUPUY, professeur,
MESNARD, agrégé,
SABRAZÈS, agrégé,
} *Juges*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical,

BORDEAUX
IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE GAGNEBIN
72, Rue du Pas-Saint-Georges, 72

FACULTÉ DE MÉDECINE & DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. PITRES..... Doyen.

PROFESSEURS :

MM. MICÉ..... } Professeurs honoraires.
AZAM..... }

Clinique interne	MM. PICOT. PITRES.
Clinique externe	DEMONS. LANELONGUE.
Pathologie interne	DUPUY.
Pathologie et thérapeutique générales	VERGELY.
Thérapeutique	ARNOZAN.
Médecine opératoire	MASSE.
Clinique d'accouchements	MOUSSOUS.
Anatomie pathologique	COYNE.
Anatomie	BOUCHARD.
Anatomie générale et histologie	VIAULT.
Physiologie	JOLYET.
Hygiène	LAYET.
Médecine légale	MORACHE.
Physique	BERGONIÉ.
Chimie	BLAREZ.
Histoire naturelle	GUILLAUD.
Pharmacie	FIGUIER.
Matière médicale	DE NABIAS.
Medecine expérimentale	FERRÉ.
Clinique ophtalmologique	BADAL.
Clinique des maladies chirurgicales des enfants	PIÉCHAUD.
Clinique Gynécologique	BOURSIER.

AGRÈGÉS EN EXERCICE

SECTION DE MÉDECINE

Pathologie interne et Médecine légale	MESNARD. CASSAET. AUCHÉ. SABRAZÈS. LE DANTEC.

SECTION DE CHIRURGIE ET ACCOUCHEMENTS

Pathologie externe	VILLAR. BINAUD. BRAQUEHAYE.
Accouchements	RIVIÈRE. CHAMBRELENT.

SECTION DES SCIENCES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES

Anatomie	MM. PRINCETEAU. CANNIEU.	Histoire naturelle.	M. BEILLE.
		Physiologie.	M. PACHON.

SECTION DES SCIENCES PHYSIQUES

Physique	SIGALAS.
Chimie et Toxicologie	DENIGÈS.
Pharmacie	BARTHE.

COURS COMPLEMENTAIRES

Clin. interne des enfants	MM. A. MOUSSOUS	Pathologie externe.....	MM. DENUCÉ.
Clin. des malad. cutan. et syphil...	DUBREUILH.	Accouchements.....	RIVIÈRE.
Clin. des malad. des voies urin....	POUSSON.	Chimie.....	DENIGÈS.
Mal. du larynx, des oreilles et du nez	MOURE.		
Maladies mentales	REGIS.		

Le Secrétaire de la Faculté, LEMAIRE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MES AMIS

A mon Président de Thèse,

MONSIEUR LE DOCTEUR ARNOZAN

Professeur de Thérapeutique à la faculté de Bordeaux

Médecin des Hôpitaux

Officier de l'Instruction publique

ESSAI

SUR LA

THÉRAPEUTIQUE IMMUNISANTE

AVANT-PROPOS

Il nous a paru devoir isoler la première phrase de notre thèse pour mieux l'offrir en respectueux hommage, aux maîtres éminents qui nous ont appris à aimer la médecine.

Mous avons cru ainsi payer une dette de reconnaissance.

A M. le professeur agrégé Cassaët pour la bienveillante sympathie qu'il n'a pas cessé de nous témoigner;

A M. le professeur Lanelongue qui nous aida, il y a trois ans, de ses savants conseils, et qui depuis, nous a toujours accordé de l'intérêt;

A M. le professeur Arnozan qui a eu sur nous une influence profonde. Nous ne saurions trop le remercier de la sympathie particulière qu'il nous a montrée en tous temps et de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider cette thèse. Nous regrettons vivement qu'elle ne soit pas plus digne de lui.

INTRODUCTION

« On ne saurait trop se défier de ceux qui méprisent « les théories. »

« Il n'y a que les gens médiocres qui opposent la théorie à la pratique. »

MANQUAT ET FORGET.

La genèse de l'immunité et des immunisations paraît avoir une importance énorme; ce n'est pas seulement la vérité des faits passés et connus, qui s'y trouve engagée, c'est aussi la valeur de nos idées sur la vie et sur les forces de l'organisme. C'est pourquoi nous avons été tout de suite séduit par cette merveilleuse question.

Grouper en un faisceau homogène les faits disparates que nous avons cueillis, les rattacher de notre mieux à cette vaste étude; rechercher de préférence les phénomènes d'un ordre très élevé pour mieux bénéficier de la richesse de leur contenu, et apercevoir plus vite les incompatibilités d'explications que nous en avons. Voilà qui ne serait pas stérile à en croire la parole de Claude Bernard : « L'esprit souvent discerne dans les notions naissantes, diverses questions qui peuvent être la source de nouvelles investigations. Et c'est ce qui fait le prix des théories. »

Toutefois, il importe de choisir parmi les choses observées.

Sans doute, nulle n'est insignifiante et par là négligeable. Mais il en est de si frêles et de si subtiles, que s'il fallait par elles remonter à une idée explicative et naissante, on ne le pourrait pas, au moins de nos jours. Et ce sont les plus nombreuses. Au lieu que d'autres, plus rares, valent qu'on s'arrête. Ce sont, en général, celles qui paraissent étranges. Les contradictions entre elles ne sont jamais qu'apparentes, et l'on ne tarde pas de les voir soumises à d'autres lois, quand on les croyait désobéissantes à celles déjà connues.

« Derrière son apparence théorique, nulle question ne semble devoir être plus féconde en résultats pratiques (1). C'est, effet, en serrant la vie de plus près, puis en allant tout de suite à la réalité la plus complexe, que les explications risquent d'être riches et larges. Nous désirerions donner au système nerveux une place plus grande, mettre en évidence la puissance et l'efficacité de son action à travers la multiplicité de ses modes, dire que c'est par lui que se donne l'immunité, par lui que nous atteindrons l'activité cellulaire, et conclure qu'il faudrait rechercher les agents qui l'impressionnent avec une extrême énergie, mesurer cette énergie même sous toutes ses modalités, pour la mieux capter, la doser à notre gré, et obtenir ainsi une gamme très étendue des effets les plus divers.

En aucune façon, nous ne nous dissimulons les difficultés de notre tâche, ni l'audace de lancer des réflexions personnelles, mais nous comptons avoir acquis la bienveillante indulgence de notre jury, en raison de nos efforts, et du vif intérêt que nous avons apporté à traiter ce sujet.

« Quand on ne parle pas des choses avec une partialité pleine d'amour, ce qu'on en dit, ne vaut pas d'être rapporté. » (Gœthe)

---

(1) Introduction à la médecine expérimentale.

(1) Achalme. Immunité dans les maladies infectieuses,

CHAPITRE PREMIER

Caractères généraux de l'Immunité naturelle. — Naissance et Mode d'Immunisation.

Pour exprimer ce que nous entendons par immunité, nous ne saurions mieux faire que de transcrire la phrase du Docteur Achalme, à la première page de son livre : « *Immunité dans les maladies infectieuses* ». C'est l'état biologique d'un être vivant qui, placé dans des conditions reconnues pathogènes pour d'autres espèces ou même pour l'espèce à laquelle il appartient, y échappe d'une manière complète ou ne présente que des phénomènes morbides insignifiants.

Il suffit de considérer quelques temps, les innombrables phénomènes d'immunité, qu'une légion de savants a fait connaître, pour s'apercevoir avec effroi, de leur mobilité extraordinaire, et de leur surprenante complexité. Toutefois, quelques caractères dominateurs arrêtent les regards et laissent espérer la lumière.

L'immunité nous apparaît aujourd'hui comme le résultat d'une réaction passagère ou persévérante de l'organisme. Elle offre un caractère vital au premier chef, suggérant l'idée de combat et de triomphe. Expression d'une connaissance

avancée du problème, cette théorie éclaire du même coup deux caractères importants, dont l'évidence était manifeste dès le début.

1. La contingence dans la série animale. Des différences surgissent non pas seulement entre classes et espèces eloignées, entre des races plongées dans des conditions biologiques opposées, mais entre dés races intimes, entre des individus d'une même race, l'influence du milieu restant identique, en apparence. L'imprévu est leur loi.

Le cobaye si sensible à un grand nombre de bacilles fait preuve d'une résistance inattendue contre le streptocoque. Le rat, qui résiste très bien aux microbes pathogènes ordinaires, succombe facilement à l'inoculation d'un bacille spécial presque innoffensif pour les autres animaux de laboratoire. Le bacillus anthracis qui tue aisément les moutons en France, ne peut rien contre les moutons d'Algérie.

Il y a mieux, d'autres changements naissent, fonction des variabilités individuelles dans la race d'un même microbe. Une souris inoculée avec un streptocoque n'aura qu'un léger abcès, alors qu'un lapin succombera très vite. Or, la culture en serie chez la souris, exalte la virulence du microbe au point d'amener la mort de toute souris neuve; et alors, chose étrange ce streptocoque extra-virulent est devenu inoffensif pour le lapin. (1)

L'immunité est donc essentiellement contingente.

2. Elle offre en outre une relativité si grande qu'entre l'immunité complète très rare, si l'on veut tenir compte des moindres réactions et la réceptivité absolue, il y a une infinité de nuances.

L'immunité incomplète, échappe, en effet à toute détermination. On ne peut pas dire, par exemple, que l'homme a de

(1) Achalme, loc. citato. p. 9.

l'immunité pour le pneumocoque, puisque celui-ci peut le tuer, et pourtant, il a pour lui bien moins de receptivité que le lapin et la souris qui meurent toujours et très vite.

Ces deux caractères étaient contenus dans le premier ; si l'immunité, en effet, est une réaction vitale, elle suivra toutes les fluctuations de la vie, et rien ne sera, ne pourra être, sans influence sur elle. De là son extrême diversité.

Telle s'offre à nous l'immunité naturelle celle qui apparaît à la naissance même de l'animal. Elle a des caractères de durée et de transmissibilité héréditaire. C'est le plus haut degré, c'est le criterium auquel on reconnait que cette réaction n'est plus une fonction de luxe, flottante dans l'économie, mais bien une fonction, qui désormais fait partie du cortège des qualités vitales acquises comme elle, autrefois, et ancrées depuis beaucoup plus longtemps.

Les immunisations sont toujours artificielles. C'est l'ensemble des opérations par lesquelles on transforme en réfractaire un animal accessible à une influence pathogène. (1)

Leur étude sera plus fructueuse encore, car elles sont plus favorables à l'analyse, et d'elles mêmes, et parce que nous intervenons à notre gré, et réalisons des dissociations utiles. Ici, nous assistons réellement à ce mécanisme merveilleux, par lequel, une réaction passagère, devient de plus en plus fixe, puis durable, et quelquefois permanente, habituelle et transmissible.

Il serait intéressant de montrer les conditions de ces qualités et de les déterminer exactement.

Les microbes vivent ; conséquemment, le milieu peut leur offrir des conditions insuffisantes, nécessaires ou très favorables. Toutes réunies, leur donneront le maximum de vie ;

---

(1) Achalme.

avec quelques-unes, ils vivront simplement, avec d'autres ils cesseront de vivre.

M. Bouchard disait à son discours lors de l'ouverture du Congrès de médecine de Bordeaux : « La préoccupation actuelle est de combattre les maladies par les microbes, par les sécrétions microbiennes. et par les humeurs des animaux réfractaires aux microbes.

Par les microbes, on peut immuniser un animal contre un microbe, en introduisant chez lui :

1° Le même agent doué de toute sa virulence mais en quantité minime ou par une voie spéciale ;

2° Le même agent atténue.

C'est surtout depuis les recherches de M. Chauveau sur le charbon, que la notion du nombre des germes est capitale. Tel organisme qui se montre réfractaire à un petit nombre, succombe si l'on augmente la dose. On doit à M. Watson-Cheyne des numérations fort intéressantes. Il a établi qu'un seul microbe peut tuer, si l'animal est très réceptif; le cobaye pour le charbon, par exemple.

Dix mille bacilles du choléra de poules ne peuvent rien contre un cobaye, mais il est tué rapidement par trois cent mille germes.

Après lui, Gebhardt, Rodet, Herman ont pu, grâce à une série de nombre obtenir les accidents les plus divers jusqu'à la mort. (Huit cent bacilles de Koch pour tuberculiser un cobaye. Un quart de centimètre cube de culture de staphylocoque doré tue un lapin).

Cinq cent vingt millions de staphylocoques blancs sont nécessaires pour donner un léger abcès à un lapin.

C'est de la sorte, le microbe, conservant toute sa virulence qu'on peut immuniser contre le charbon (Chauveau) le tétanos (Vaillard), le rouget du porc (Emmerich).

La voie d'introduction à parfois une grande importance au point de vue de l'intensité des effets morbides. Le bacille pyocyanique très pathogène si on l'introduit dans le sang, est bénin si on choisit le tissu cellulaire (Charrin).

Le charbon symptomatique se comporte d'une manière absolument opposée et produit des effets atténués si on l'injecte dans les veines, mortels si on l'inocule dans les tissus. Cela s'explique, il est anaérobie.

MM. Nocard et Roux, pour la rage ont conféré l'immunité à des herbivores, par des injections intraveineuses.

Contre la peripneumomie, on peut immuniser les bêtes à cornes en usant de la queue comme voie d'inoculation.

On peut immuniser, en se servant des agents atténués, soit par le passage dans les organismes très receptifs (*rouget du porc après plusieurs passages sur lapin immunisé*) (1) soit par le vieillissement des cultures (*Pasteur pour le choléra des poules. Rodet pour le staphylocoque doré*) la chaleur (*M. Toussaint portant virus charbonneux à 55°*) la lumière (*M. Arloing atténuant le bacillus anthracis*), l'O comprimé (*Chauveau pour le rouget des porcs*), la dessication (*Pasteur pour la rage*), les antiseptiques (*MM. Chamberland et Roux pour le virus charbonneux par l'acide phénique*).

L'immunisation par les produits solubles des microbes a eu pour point de départ les expériences de MM. Pasteur et Chauveau établissant que la végétation d'un microbe est rendue impossible par lui-même au bout de quelque temps.

M. Charrin dès 1885 réussissait à augmenter la résistance des lapins contre le bacille pyocyanique, par ce procédé.

Depuis, le fait a été mis hors de doute par une foule d'expérimentateurs. MM. Roux, Chamberland, Roger, Vaillard.

Mais encore ici, il ne faut pas oublier que les produits

1) Achalme

solubles peuvent suivant la dose, donner la mort, ou préparer la victoire au microbe.

Si l'inoculation d'épreuve suit de trop près l'inoculation préservatrice, l'organisme succombera plus vite. Cette prédisposition est immédiate, tandis que l'immunisation ne succède qu'à une réaction plus ou moins longue.

De plus, on a pu dissocier les produits microbiens et y apercevoir des substances prédisposantes et des substances vaccinantes. M. Charrin pour le bacille pyocyanique, M. Roger pour l'érysipèle.

La troisième méthode immunise par les humeurs des réfractaires. Elle date des expériences de MM. Richet et Hericourt 1888, donnant l'immunité contre la tuberculose aviaire par les injections du sang des chiens réfractaires. Le sérum est curateur à un plus haut degré encore (Bouchard). Expériences de Babés 1889.

Le 12 juillet 1890. Hankin signalait les protéides défensives, interprétant la sérothérapie par la propriété bactéricide du sérum.

Mais il n'y a pas concordance parfaite. Si le sérum des cobayes vaccinés contre le vîbrion avicide est bactéricide, le chien très réfractaire à la bactéridie a des humeurs qui ne la gênent en rien, alors que le lapin dont le sérum tue le bacillus anthracis, succombe très souvent.

La propriété antitoxique du sérum, constante contre la diphtérie et le tétanos, chez les animaux vaccinés, cesse de l'être dans les autres maladies infectieuses.

Il y a mieux, chez le rat réfractaire à la diphtérie, et la poule, au tétanos, le sérum n'a pas de pouvoir antitoxique. Même, MM. Roux et Vaillard ont établi que l'homme et les animaux tétaniques traités par le sérum, possèdent un sang antitoxique et qui ne leur donne aucune immunité.

Pourvu qu'on augmente la dose de sérum parallèlement, la dose de toxines à injecter peut être accrue impunément ; mais il ne faut pas oublier que l'inoculation de sérum doit-être à peu près simultanée, si non elle est de nul effet.

Aussi peut-on dire avec M. Bouchard, « on ne vaccine pas en injectant le sang des vaccinés, on guérit. »

La quantité d'antitoxine reste constante dans le sang. Si l'on saigne un animal immunisé en plusieurs fois, de façon a lui enlever une masse de sang égale à la normale, on constate que dans ce sang neuf, la quantité d'antitoxine est sensiblement égale à celle qui existait avant. (1)

« Elle s'y forme donc indéfiniment, dit M. Bouchard, elle est le produit des cellules animales modifiées définitivement dans leur nutrition par le passage des matières vaccinantes. »(2)

Mais pour les autres maladies infectieuses, les expériences de Sanarelli, Chantemesse et Vidal ont trouvé que les animaux immunisés sont souvent plus sensibles aux cultures microbiennes que les animaux neufs, et jamais moins.

Mais le premier trouble passé, ils triomphent.

Il n'y a pas de corrélation entre le pouvoir préventif du sérum et l'immunité ni inversement.

« Ces sérums ne tuent pas les microbes, dit M. Bouchard, ils ne les gênent pas, mais ils aident nos cellules nerveuses à se défendre et à résister à leur action.

Si nous jetons un regard à la volée sur cette masse de faits, une réflexion s'impose. C'est que l'immunité acquise par les premières atteintes d'une maladie, de même que l'immunité provoquée, ne s'improvise pas. Pour qu'elle soit forte et durable il faut que l'organisme lutte. La victoire sera d'autant

---

(1) Achalme.

2) Discours d'ouverture du Congrès de Médecine de Bordeaux.

plus décisive que le combat aura été plus ardent. C'est la rançon.

Voyons plus tôt. La plupart des maladies infectieuses ordinaires suivent très nettement cette loi.

L'immunisation donnée par le microbe est en raison de sa virulence. Mais ici, il faut user d'artifice, et savoir que la somme d'effets partiels et convenablement gradués, équivaut au produit d'une seule atteinte grave.

Le second mode est déjà moins efficace. Cependant, l'immunité est encore précédée d'une incubation. Toutss les fois qu'il y a simultanéité ou que la distance n'est que de 48 heures, entre l'inoculation vaccinante et l'injection d'épreuve, il y a probabilité de mort.

Si on espace davantage, l'immunité apparaît. Quant aux immunisations par les humeurs elles sont peu ou point durables. L'action est instantanée et l'immunité, immédiate. Le maximum semble être obtenu par la simultanéité au même point, des deux injections.

Cette qualité merveilleuse de rapidité n'existe pas dans les deux autres modes. Les réversions, les rechutes durant les convalescences des maladies infectieuses en sont une preuve.

Dans la sérothérapie, l'immunité semble liée à la présence même du produit et ne correspond pas à une modification profonde.

Peut-être même n'y a-t-il que neutralisation ?

Nous sommes donc autorisés à dire que l'immunité est une propriété nouvelle, qu'elle est fonction de la durée et de la violence de l'attaque, et par là même de la réaction.

Aussi ne pouvons-nous mieux terminer qu'en disant avec M. Bouchard « qu'elle est due à une modification dynamique profonde dans la vie des cellules. » Cette modification s'est ajoutée, a pris droit de cité et peut désormais se transmettre,

(Expériences de transmissibilité par M. Charrin) (1), car l'hérédité cellulaire commande l'hérédité familiale.

(1) *Archives de physiologie.*

CHAPITRE II

Remarques sur quelques poisons animaux et végétaux. Immunité et immunisation.

D'autres poisons que les microbiens, sont doués de vertus surprenantes. Les accidents causés par exemple par les venins des serpents, sont du plus haut intérêt, en raison de l'extrême puissance qu'ils supposent. Il est vraiment merveilleux de voir la rapidité de la mort par les agents de cette sorte. Si nous pouvions saisir le mécanisme, ce serait un grand pas : et c'est peut-être le commencer que d'apercevoir les effets antagonistes ou protecteurs de certaines substances qui empêchent la mort et arrêtent les troubles.

Nous allons trouver des analogies frappantes daus les modes de défense de l'organisme contre ces nouveaux agents.

Nos considérations reposent sur les expériences de trois savants, MM. Calmette, Phisalix et Bertrand qui paraissent avoir fait de ces études l'objet spécial de leurs investigations.(1)

En mai 1894, M. Calmette démontra que le venin du cobra capel, le plus terrible connu, suffit à la dose de 5mmg pour tuer

(1) *Semaine médicale. Annales Institut Pasteur. Archives de physiologie.*

7 kil. de chien en 12 heures et 12 kil. de lapin en 3 heures.

Le pouvoir toxique est donc variable avec l'espèce de la victime.

D'autres faits prouvent que ce pouvoir s'accroît avec le jeûne. Un Naja haje reste huit mois sans nourriture. Le 1er juin, 0mmg 7 de venin sec tue en 24 heures un lapin de 1700 gr. ; deux mois après, il suffit de 0mmg 25, et de 0mmg1, après huit mois

Le poids du résidu sec est d'autant plus toxique que l'animal a jeûné et n'a pas mordu. L'augmentation est de 20 à 35 pour cent.

On peut immuniser un animal contre tous ces venins, car ils agissent tous de la même manière. (La différence, dit M. Calmette, n'est pas dans le venin, mais dans l'excipient. Le venin est impondérable.)

Les divers procédés sont :

1° Par une série progressive de doses non mortelles de venin entier;

2° Par le venin chauffé;

3° Par mélange avec des doses décroissantes de Aucl d'hypoclorites alcalins ou d'hypochlorite de chaux;

4° Par le mélange avec le sérum des réfractaires ;

5° Par le sérum seul, ou les substances chimiques seules.

Les sérums des animaux immunisés par n'importe quel procédé, sont antitoxiques, préventifs et curateurs.

« D'ailleurs, quel que soit le procédé, écrivait M. Calmette en 1893, l'immunité ne peut guère se faire avant 21 jours (depuis, ce chiffre est trop fort) et à condition que l'animal ait été malade. »

MM. Phisalix et Bertrand affirment (1) que l'immunisation

---

(1) *Semaine médicale*, 1893.

par le venin chauffé est donnée en quarante-huit heures et complète. Ayant inoculé à trois cobayes du venin chauffé, on fit l'injection d'épreuve vingt-quatre heures après, au premier ; trente-six heures après au second ; quarante-huit heures après au troisième.

Le premier meurt aussi vite qu'un animal témoin, le deuxième résiste deux à trois jours, le troisième survit.

L'immunisation n'est donc pas une neutralisation pure et simple. Il y a réaction vitale et elle est proportionnelle à l'action, car si l'on augmente la dose d'échidnovaccin, on accroît le pouvoir antitoxique, si bien qu'on peut dépasser ainsi la dose mortelle ou diminuer la quantité de sérum préservateur.

Ici encore, mais *bien moins* que pour les substances microbiennes, il y a plusieurs produits dans les venins, et les actions en sont différentes. L'une est phlogogène et la t° de 80 à 90° la détruit, l'autre résiste davantage et celle-là tue.

Le sang des ophidiens a un pouvoir toxique mais il est sensiblement égal pour tous, alors que la puissance des venins est très variée suivant les espèces.

Chauffe-t-on le sang à 68°, il perd ses propriétés toxiques.

Le sang des couleuvres des crapauds, et des salamandres, offre les mêmes propriétés.

Le sérum antivenim eux détruit le pouvoir toxique du sang, mais il est sans iufluence sur la toxicité du produit des glandes.

Quelques remarques curieuses s'ajoutent.

Le sang des animaux vaccinés permet de neutraliser chez les animaux neufs une quantité de venin beaucoup plus grande que chez eux. Il semble que la réaction vaccinale affaiblisse l'organisme (Phisalix).

Puis, des faits non corrélatifs.

Le mangouste qui est réfractaire au venin du cobra, et ne

meurt qu'à la dose énorme de 22. mmg, a un sérum sans pouvoir antitoxique.

La poule qui résiste à l'ouabaine et ne meurt qu'à 20 mmg. a un sérum non préventif.

Un animal hypervacciné et qui donne un sérum très antitoxique et préventif pour le lapin ne le sauve pas de la mort si l'on dépasse la dose de 2/3.

Des exemples de dissociation extrême montrent la variété des produits.

Le sérum antirabique immunise contre le venin. Le sérum antivenimeux n'empêche pas la rage.

La durée des immunités ainsi obtenues n'a pas été mesurée exactement.

Toutefois ici, comme pour les poisons microbiens, le sérum ne donne qu'une résistance passagère.

De plus, nous voyons influer la dose.

Tel animal succombe quand on le croyait immunisé; il est vrai que la dose est énorme.

Il est donc probable que les immunités et immunisations ne sont que limitées.

Les expériences de M. Ehrlig sur les poisons végétaux, tels que la ricine, la rubine, l'abrine, ont les mêmes analogies. Le lait d'un réfractaire est immunisant (1).

L'abrine n'agit qu'après vingt-quatre heures.

La non corrélation des pouvoirs protecteurs du sérum avec l'immunité indique assez clairement que ce n'est pas là une qualité absolument indispensable, alors surtout que des animaux qui ont un sérum préventif pour d'autres, meurent de la belle manière.

Il n'y a pas de sérum capable de modifier plusieurs poisons avec la même efficacité.

---

(1) Achalme.

Ils ont une certaine élection.

Cela est à rapprocher des associations et des neutralisations entre microbes. On sait, en effet, que l'on peut immuniser par un autre microbe, de même que quelques bactéries vivant simultanément accroissent mutuellement leur puissance.

Il faut encore rappeler que certains produits microbiens sont neutralisés par des substances chimiques telles que l'iode le trichlorure d'iode, le chlorure d'or ; or, ces mêmes substances, nous venons de le voir, sont très efficaces contre le venin des serpents.

Nous retrouvons donc des propriétés communes. L'immunisation ne s'improvise pas. Elle est, en raison directe de l'attaque ; il y a beaucoup de produits divers dont les effets ne sont pas semblables ; Le sang ou le sérum, sont antitoxiques et préventifs.

Comme pour les poisons microbiens, l'organisme plus aisément succombe, s'il est affaibli, au dessous du taux normal de sa vie, quelle qu'en soit la cause.

Il y a de la similitude jusque dans les exceptions : La non corrélation entre les pouvoirs des humeurs et l'immunité. Nous croyons qu'on peut conclure que l'organisme a une multitude de moyens pour réagir. Le pouvoir protecteur des humeurs paraît être le premier, le plus rapide. (Expérience de M. Charrin démontrant que les colonies bacillaires prises dans l'œdème, sont moins nombreuses chez les réfractaires, avant l'arrivée d'aucun leucocyte). Ce serait ainsi, grâce à cette première riposte, que se constituerait la défense plus sérieuse, celle qui ne s'improvise pas, parce qu'elle est profonde et repose sur des modifications plus intimes. Et pour qu'elle soit excellente, cette dernière, la vraie, il faut plusieurs excitations de moyenne intensité, et d'une durée déterminée. Dès qu'elle est acquise, le pouvoir du sérum peut rester ou disparaître, l'orga-

nisme se défendra. Nous verrons plus tard, quelles réflexions cela peut suggérer.

CHAPITRE III

Poisons autochtones. — Fonctions antitoxiques. — Sécrétions internes.

L'attention attirée sur les étonnantes propriétés des glandes, par l'illustre physiologiste Brown Sequard, l'on s'est vite aperçu de leur extrême importance. La physiologie cellulaire a mis en lumière cette notion capitale, qu'à travers l'incessant mouvement des échanges, il se formait une foule de corps dont la plupart étaient toxiques.

Longtemps, on avait pensé que les glandes n'avaient d'autre rôle que de les éliminer et que cela suffisait, si la vitesse était assez grande. Il a fallu mieux observer.

Le stade de la nutrition qui se passe entre l'assimilation et la désassimilation est des plus dangereux; car il y a alors un flot de poisons qui circule; et il circule impunément en temps ordinaire. L'organisme est très richement armé contre ces attaques. Depuis 1872-1874 Heger et Schiff ont bien montré qu'à poids égal le tissu hépatique abaisse la toxicité des alcaloïdes beaucoup plus que les extraits d'autres tissus.

Le foie détruit encore les poisons qui viennent de l'intestin sous forme de ferments solubles. Il diminue la toxicité du 1/4 ou du 1/3. L'urée, qui se forme au moyen des produits ammoniacaux est trente à quarante fois moins toxique (Bouchard).

Cette glande abdominale a donné tant de preuves de son efficacité que nul ne saurait la nier. Mais cette fonction protectrice a pour siège bien d'autres organes. M. Bouchard ne disait-il pas que les ferments sont partout dans l'organisme?

Des troubles de nutrition ont réalisé de véritables cas d'expérimentation. Tout le monde connaît les troubles qui suivent l'ablation du corps thyroïde. Les urines sont alors hypertoxiques (Masoin et Gley). Quelques centigrammes d'extrait thyroïdien les ramènent à la toxicité ordinaire. Le goître exophtalmique n'est-il pas soupçonné d'être l'effet d'une action exagérée du corps thyroïde? (Brissaud).

Les capsules snrrénales, le pancréas, le rein, le corps pituitaire, les testicules, toutes ces glandes sécrètent par un pôle des ferments ou des corps indéterminés qui sont tous très utiles à l'économie . L'usage thérapeutique de ces extraits a déjà donné des résultats indéniables.

Il serait superflu d'insister sur ces rôles qui sont admis et connus de tous. Leur importance et leur généralité s'imposent. Il y a un véritable luxe dans les moyens de défense.

Souvent, de légères transformations, une hydratation, un dédoublement, une oxydation, de simples précipitations, sont les moyens les plus faciles.

Il y a de vraies neutralisations, par des substances antitoxiques nées des cellules, en réponse à l'excitation des poisons; quelquefois la neutralisation est due simplement au mélange des produits (Urine).

Et enfin, il y a de véritables immunisations, le poison circulant, inaltéré dans l'organisme, mais l'économie est hors de ses

atteintes probablement par un mécanisme semblable à celui dont elle use contre les microbes.

Il existe une certaine diffusion de ces fonctions antitoxiques, l'organisme entier réagissant, avec plus ou moins de bonheur. Mais malgré tout, certains foyers sont maxima, M. Charrin n'a-t-il pas enlevé le corps thyroïde, la rate, un rein sans empêcher l'immunité ?

Mais, selon les réflexions de M. Charrin, en dehors des foyers, la diffusion ne serait-elle pas une sorte de souvenir ancestral. La multiplicité des suppléances, et leur facilité permettent de le croire.

Toutes ces fonctions suivent les lois de l'évolution et sont perfectibles.

Deux choses essentielles apparaissent, c'est qu'une parcelle si faible soit-elle de ces glandes suffit à empêcher la mort qu'en trainerait l'ablation totale.

C'est l'extraordinaire différenciation des ferments qui sont plusieurs pour une même cellule et au même moment.

C'est encore et par dessus tout, la puissance de ces injections thérapeutiques, symbole exact de l'énergie de ces secrétions internes qui commandent et favorisent tant de choses, exerçant sur la nutrition intime, un rôle très actif, puisque les altérations se traduisent par des troubles trophiques graves ou donnent la mort par intoxication aigüe.

CHAPITRE IV

Quelques phénoménes d'équilibres vital
Orientation vitale

Qu'il nous soit permis, maintenant que nous avons mis en lumière, les aspects les plus généraux de l'immunisation, de remarquer l'action d'ensemble du système nerveux dans des circonstances toutes particulièrement graves. Nous y attachons un certain intérêt car de cet examen, résulteront des considérations de quelque prix.

Le mouvement continu de la vie dans les cellules s'accorde avec une invariabilité de forme, de fonction et de composition, c'est ce que M. Bouchard a excellement nommé « les mutations nutritives », les opposant fermement ou les séparant des mutations fonctionnelles, changements incessants et variés de la matière organique circulante, qui ne vit pas elle, mais qui livre son énergie et repasse à l'état de matière minérale.

Or, de ces deux matières dont se compose l'être vivant, la premiére qui devient partie constituante et vivante, se détruit plus lentement que la deuxième qui n'est jamais élevée à la gloire de vivre.

1. Veut-on intervenir pour modifier la rapidité de la désassimilation, on peut user de la diète, et alors on observe, en effet, une perte de poids rapide, puis, malgré tout, la perte se fait plus lente. Si on revient à l'alimentation normale, il y a un retour rapide vers la normale, tant qu'on n'a pas atteint la phase de consomption lente, et retour très lent dans le cas contraire.

Les organes perdent plus vite leur force que leur structure, et le retour à l'alimentation répare plus vite les forces que la constitution. (1)

2. On a une prise très aisée sur les modalités des mutations fonctionnelles ; Il suffit d'un changement de t° d'un peu d'exercice, d'un rien, pour les voir varier parallélement.

Mais les mutations nutritives, sont moins accessibles.

Ainsi, on a beau augmenter les aliments pour empêcher la destruction et créer une épargne, les tissus se détruisent à peu près comme avant, qu'ils aient fonctionné ou non.

3. Si l'on augmente encore l'alimentation, l'activité de nutrition cellulaire cesse de croître et s'arrête par insuffisance d'O.

Si on diminue l'alimentation, on ralentit le mouvement intime, si on diminue encore, il s'accélère.

5. L'antipyrine arrête la glycosurie, puis, si on cesse, la glycosurie reparait, si l'on continue, elle reparait encore.

6. A doses moyennes, les antithermiques font diminuer l'azote de l'urée. A doses élevées, l'azote augmente. Il y a donc des modifications profondes, l'anoxhémie déterminant la mort plus rapide des cellules.

7. Les eaux salées de Salies de Béarn excitent l'activité de réduction de l'oxyhémiglobine ; si on les concentre ou qu'on les

---

(1) Bouchard, *Semaine médicale* 1895.

additionne d'eaux mères elles la diminuent. Thèse du Dr Porge (1).

La vie dans les hautes altitudes amène le plus souvent une véritable explosion de globulins (expériences de MM. Viault de Bordeaux et Mercier de Zurich). S'il y a eu explosion, les autres jours il y a régression.

9. Lors du retour dans la plaine, la chute du nombre est souvent brusque, puis, plus lente.

10. Malgré le retour au nombre des globulins antérieurs, fait remarquer le D· Sellier (qui a établi l'influence exclusive de la diminution de tension de l'o, sur cette hyperglobulie), les malades en retirent d'excellents effets.

Il ajoute d'ailleurs trés judicieusement, que les malades ne perdent pas fatalement les globules acquis, et qui leur étaient utiles.

11. Tant qu'un tuberculeux exhale 0,65 centig. de CO 2 par kg, il n'est pas en danger, s'il atteint ou dépasse 0,80, il y a grande probabilité de mort.

12. Au lieu de perdre en moyenne 800 gr. par jour d'inanition, une hystérique perd mille grammes en 28 jours.

13. Dans la démorphinisation, l'élimination est d'autant plus rapide, que la suppression l'a été aussi; les cinq ou six premiers jours le malade n'a pas d'appétit, puis il est pris d'une vraie boulimie, il semble que tous les tissus sont renouvelés, même chez le vieillard. Sollier. (2).

14. C'est surtout pour la t° qu'apparaissent des oscillations autour d'un équilibre constant. Chossat a montré que la t° reste constante jusqu'au jour de la mort, (dans l'inanition) ce jour-là elle perd 2 à 3°, et au moment de la mort, elle tombe

---

(1) *Archives Phisiologiques*. 94.

(2) *Semaine médicale*, 94.

brusquement de 13 à 14°. Claude Bernard plonge un animal dans un milieu surchauffé, la t° reste à 40, 41° très longtemps, puis tout d'un coup, elle monte à 45° et la mort survient.

A ces phénomènes que nous appellerons phénomènes d'équilibre, nous voudrions joindre quelques faits manifestant une orientation vitale dans un sens spécial pour chaque organisme.

1. Quand on fournit à un organisme par la transfusion, des globules sanguins aussi identiques que possible avec ceux dont il se sert, il ne les reçoit pas ainsi, il commence par les détruire pour les refaire en les marquant sans doute d'un cachet spécial, en les orientant d'une certaine façon, en dehors de laquelle il n'est point d'admission.

2. Du sucre est donné semblable à celui que fabrique l'économie dans la glycosurie, mais il dévie à gauche le plan de polarisation de la lumière ; il est détruit et refait, si bien qu'il dévie la lumière polarisée en sens inverse.

Et cela nous permet d'avancer sans invraisemblance que des différences réelles et importantes quelquefois existent, qui ne seraient jamais révélées par nos moyens actuels d'investigations les plus accomplis.

3. M. Maurice Springer en 1894 (1), n'a-t-il pas prouvé, encore, par de remarquables expériences sur la croissance que les animaux ne peuvent fixer et utiliser, que les matières minérales élaborées par les végétaux ou les animaux, hormis l'eau et le sel marin. Empruntées au règne minéral directement, elles sont inutiles et inefficaces.

Nous croyons qu'on aura d'autant plus de chances de découvrir ces différences inaccessibles jusqu'ici, qu'on observera plus près de la vie ; les phénomènes qui appartiennent à une série éloignée du début du cycle organique, nous apprendront

(1) *Semaine médicale.*

peu de choses, outre qu'ils seront plus insaisissables, plus légers, et moins indispensables.

Les plus importants seront, la quantité de chaleur, la t° la perfection dans les produits de désassimilation, le pouvoir de réduction de l'oxyhémoglobine et les réactions nerveuses surtout, en un mot, ce qu'il y a en nous de plus intime, de plus directement représentatif de la vie ; puis, à l'extrémité opposée, ce qui constitue l'épanouissement de l'être, les fonctions psychiques, dont l'éclosion suppose tout le reste et dont le parfait exercice s'accommode mal des troubles organiques.

Dans les exemples cités plus haut, n'apparaît-il pas un véritable jeu d'équilibre, une force se régissant elle-même, et offrant peu de prise à l'extérieur. On n'influe guère directement sur ces mutations nutritives, base même de la vie et c'est le cas de se servir en le modifiant d'une excellente expression: (1) « L'indice de réfraction vitale » modifie singulièrement les effets des milieux les plus identiques.

Il nous paraît indéniable que chaque organisme a une orientation spéciale, fonction de la rapidité, de l'intensité, de la durée même des mouvements vitaux.

Les malades par ralentissement de nutrition ont constamment une t° au-dessous de la normale ; ils ont donc perdu l'équilibre vital qui consisterait dans un apport exactement égal à la dépense, avec une similitude parfaite dans la façon de détruire les produits.

Ils sont en équilibre autre, mais il est plus instable, moins favorable. La preuve en est qu'un simple repas leur donne tous les symptômes de la fièvre, leurs oscillations sont fréquentes et plus amples, au lieu que chez l'homme sain, il y a très peu d'oscillations et elles sont très légères.

---

(2) Fouillée. *Revue des Deux-mondes*, 93.

La différence se retrouvera aux heures du danger. Et si leur quantité de vie paraît longue, elle est à une bien moindre tension, et les fonctions psychiques les plus fragiles seront beaucoup plus vite altérées. Le rendement d'un pareil organisme sera certainement moindre.

Toutefois, nous croyons qu'il y a pour chaque organisme, « une limite d'oscillations impunies » c'est-à-dire ne se traduisant par aucune diminution de vie sous quelque forme qu'elle soit ; c'est ce qui permet l'adaptation et l'acquisition de qualités nouvelles.

CHAPITRE V

Choc nerveux. Inhibition des échanges.

Nous allons relater quelques faits passablement singuliers pour jeter en lumière, l'influence profonde de la fonction nerveuse ; nous ne pourrons saisir que l'action d'ensemble et les troubles d'ensemble, mais il n'en sont pas moins probants.

« La syncope des échanges » par choc nerveux nettement affirmée par Brown Sequard a été depuis indéniablement prouvée par M. Roger (1), malgré les observations au moins sévères de M. Contejean.

Le choc nerveux est essentiellement un ensemble de phénomènes inhibitoires et dynamogéniques dont le plus constant est l'arrêt des échanges. On observe alors une coloration rouge du sang veineux, un abaissement de la t°, un ralentissement plus ou moins marqué de la respiration et de la circulation.

La partie inhibée ne consomme plus d'O et exhale peu ou point de CO^2.

Il y a affaiblissement de l'activité nutritive.

---

(1) *Archives de physiologie* 92, 93, 94.

Or, ces phénomènes dépendent toujours d'une excitation.

L'étude des causes et du mécanisme prouve :

Que plus l'être est élevé, plus il est sensible.

Il n'y a aucun rapport entre l'intensité de la cause et de l'effet.

Il suffit d'une excitation directe des centres nerveux. (Traumatisme. Apoplexie. Piqûre du 4e ventricule).

D'une excitation morale. Exemple de mort, par simulacre (Mansell-Moulin). Histoire d'un employé du chemin de fer amené dans un état de choc alarmant parce qu'une machine en avait broyé le pied ; or, la roue n'avait écrasé que le bout de la botte (Page).

D'une excitation des nerfs sensitifs. (Mort par castration).

D'une excitation des nerfs cutanés.

D'une excitation du péritoine. (Le réflexe de Goltz est connu.)

D'une excitation du larynx.

Les excitations sensorielles sont aussi efficaces.

Quand il y a arrêt des échanges, le sang reste rouge alors même qu'on ajouterait un gaz autre que l'O.

La t° s'abaisse alors même qu'on ferait chauffer l'air respiré.

M. Roger excite le pneumogastrique gauche il amène l'arrêt des échanges à gauche, pas à droite.

De plus, on a beau ensuite exciter le droit, le sang reste noir.

Quand il excite les pneumogastriques à plusieurs reprises, le rythme respiratoire est de moins en moins troublé.

Les capillaires sont retrécis.

L'abaissement de la t° chez un animal mort par choc, est plus considérable, 5° à 6° en deux heures au lieu de 4° en cinq heures.

Si l'on réchauffe un cobaye mort ainsi, depuis 5 jours, il ne

perd que 5°,7 en 30' alors qu'à sa mort, il avâit perdu 9° dans le même temps.

Certains centres sont troublés, d'autres dynamogéniés.

Il y a hypéresthésie, on observe de l'anémie, enfin la rigidité cadavérique est plus tardive et plus durable. La résistance à la putréfaction est énorme. Vingt jours pour un cobaye, quarante-sept jours chez un chien (Brown Sequard). Enfin, si l'on conservait quelque doute sur le trouble profond obtenu dans la nutrition, M. P. Bert, a vu que le foie contenait du glycogène ne pouvant se transformer en sucre.

M. Bouchard nous apprend que la glucose n'est plus consonsommée dans les tissus.

En 1894, M. Roger poursuit ses remarquables expériences.

Ayant « choqué » une grenouille par un coup sur la tête, celle-ci n'est empoisonnée par la strychnine que lorsqu'elle revient de sa stupeur.

Pour échapper aux obstinées observations de M. Contejean, M. Roger donne le choc par une étincelle électrique, puis il la strychnise. La grenouille « choquée » présente des phénomènes de strychnisme 38' après et c'est 60' après que le tétanos est complet. Or, une grenouille témoin commence après 5', a des convulsions après 9' et le tétanos après 14.

Si l'étincelle éclate sur le côté droit, par exemple, de la ligne médiane, M. Roger a observé que la grenouille choquée à trois heures, inoculée à trois heures 1', a des secousses 2' après, mais dans la patte gauche. Toute excitation portée sur le côté droit détermine un spasme à gauche. A 3 h. 20, tétanos à gauche, à quatre heures seulement, le tétanos est à droite.

Or, il n'y a pas arrêt du cœur (il n'est que transitoire). il n'y a qu'un ralentissement de circulation capillaire.

Ce n'est pas un phénomène d'inactivité ou d'épuisement, car le sang reste noir sur le cadavre treize à quatorze heures après

la mort (Brown Sequard). De plus, les muscles sont excitables.

En injectant de la vératrine, la courbe de l'onde musculaire est modifiée non en 10', mais en 40'.

Donc, puisque le poison circule et n'a aucun effet, il y a arrêt des échanges.

Ces expériences sont étranges et saisissantes.

A cela on pourrait joindre des faits connus. La curabilité de certaines péritonites, par simple laparotomie, les phénomènes de certaines paralysies que l'on tend à considérer comme des excitations inhibitrices.

La piqûre du bulbe amène la mort; la destruction par le fer rouge n'entraîne pas l'arrêt définitif de la respiration. (Brown Séquard).

Nous citons encore deux expériences de Ch Richet (1). Le frisson thermique ne se fait sentir qu'à de certaines conditions (dose de chloral et oxygénation du bulbe). Il n'apparaît qu'au moment où la t° est abaissée à un certain degré et cela sans que le chien le sache. Mais si on augmente la dose de chloral, la t° est encore plus abaissée, et la réaction arrive trop tard. Si l'on sectionne la moelle, le frisson n'a pas lieu.

Dans la mort du cœur par asphyxie, le rôle du système nerveux est dominant, puisque le pneumogastrique seul peut empêcher la mort s'il agit et ralentit le cœur. De plus, au début de l'asphyxie, chez un chien choralisé, le frisson disparaît. Si on fait revivre l'animal, tout revient, sauf le frisson. Les cellules nerveuses demandent 45' pour redonner le frisson.

Dans les expériences de P. Bert sur l'O comprimé, les accidents convulsifs débutent quand le sang artériel du chien contient 28 à 30 cc. d'O 0/0 au lieu de 18.

Quand l'animal est ramené à l'air libre, les convulsions continuent, n'aurait-il plus que 18 0/0 d'O.

---

(1) *Archives de physiologie* 1892-93-94.

Voilà donc des phénomènes graves, souvent mortels, où l'on n'aperçoit que les résultats. Aucune méthode histologique n'aurait pu reconnaître la différence dans les cellules bulbaires ou autres, et cependant il n'est pas douteux que le fonctionnement de la vie était profondément atteint par le système nerveux.

CHAPITRE VI

Rythmes.— Optimum.— Pessimum.— Variations de résistence. — Equivalent mécanique du travail nerveux.

Jusqu'ici nous n'avons mis en avant que des oscillations d'ensemble, des pertes d'équilibre avec des tendances au retour, et montré que l'on pouvait modifier cet équilibre au point d'amener la mort.

Maintenant nous allons essayer de détailler ces oscillations, d'en apercevoir les modalités rythmiques, et même de mesurer les rythmes et leurs variations.

1. M. Weedensky en 1892 (1,) a trouvé que pour une excitation intermittente les nerfs vibraient à un rythme spécial, et le muscle innervé n'était pas toujours à l'unisson.

D'après lui, les terminaisons nerveuses sont le siège des phénomènes d'inhibition et des changements de rythme.

A mesure que la fréquence des impulsions du nerf s'approche d'un nombre limite (optimum) la hauteur du tétanos va en augmentant. Cette limite dépassée, les terminaisons nerveuses en transmettent les impulsions réduites à un rythme

(1) Archives de physiologie.

plus lent, de même qu'elles le font pour des excitations faibles à un rythme assez lent. La fréquence étant encore augmentée sans modifier l'intensité, il y a relâchement complet. On a dépassé même la limite de transformation.

Cette loi dite de labilité relative, ne semble-t-elle pas prouver que les particules nerveuses ont une certaine inertie et leur ébranlement vibratoire ne se produit qu'entre des limites déterminées.

2. C'est l'avis de M. Morat (1) qui a précisé les conditions de rythme et a fait intervenir outre la fréquence de l'excitation, son intensité, et sa durée.

Quand on excite le nerf vague, les effets d'excitation croissent, de 2 doubles chocs par seconde à 7" optimum, puis, ils décroissent et sont nuls à 100 par seconde. Or, cet effet qui croît et décroît c'est l'arrêt du cœur.

L'intensité du courant et le nombre de chocs induits 25 à la seconde restant fixes, si on fait varier les intervalles de 1/3 de seconde à 65 secondes, l'optimum est entre 10 et 15 secondes.

Si le rythme et la durée des excitations sont constantes, l'arrêt croît avec l'intensité puis cesse et tend à décroître.

La fatigue déplace l'optimum. Chez le chien, M. Morat produit l'arrêt du cœur par un nombre d'excitations très élevé. Puis, l'excitation continuant, l'arrêt cesse; si alors on prend un rythme plus lent, l'arrêt se reproduit.

Nous sommes donc indéniablement en présence de rythmes nerveux, nous voyons qu'ils subissent des variations et qu'il y a une tendance au même rythme si rien n'intervient.

M. Augustin Charpentier (2) a pu, par une série d'ingéniosités, mettre en évidence l'équivalent mécanique du travail physiologique nerveux.

(1-2) *Archives Physiologie.*

La résistance à la conductibilité diminue avec l'humidité du nerf, augmente avec son refroidissement, sa section.

Un nerf sain a une résistance très grande. Cocaïné ou écrasé, il perd sa fonction, et ne conduit plus que l'électricité sans la transformer.

De 26,000 ohms R tombe à 18 ou 20.000. La répétition des actes exige de moins en moins de force. R tombe de 26,000 à 20,000 ohms.

Si le muscle innervé travaille, R augmente. Après la section de la moelle, R augmente, puis revient à la normale.

4. L'interférence nerveuse devient manifeste par les faradisations unipolaires

Quand on excite un nerf avec les deux extrémités d'un fil communiquant avec une des bornes de la bobine induite, placées dans le sens de la longueur, l'effet est moindre qu'avec une excitation unique, et d'autant plus faible que l'écart est plus grand, alors qu'en largeur mais au même niveau, il n'y a pas de différence.

Cette interférence n'aurait pas lieu si le nerf ne transformait pas la vitesse de l'électricité et c'est ce qui arrive quand le nerf est écrasé, l'excitation se transmet sans retard à un autre qu'un conducteur relie au nerf écrasé ; si les deux nerfs étaient sains, il y aurait un retard énorme.

M. Sternberg déclare avoir guéri des céphalées et des névralgies neurasthéniques ou chloroanémiques par la faradisation unipolaire (3 juillet 1895). *Semaine Médicale.*

5. Qu'on veuille bien se rappeler que M. D'Arsonval a pu faire passer des courants inaperçus grâce à des oscillations très rapides de 10,000 à 100 et 500,000 à la seconde, alors qu'avec des oscillations moindres, ceteris paribus, de 100 par seconde, ils eussent foudroyé (1).

(1) *Archives de physiologie.*

Or, ces courants pénètrent le corps; donc les nerfs sensitifs et moteurs ne sont pas organisés pour ces vibrations. Les tissus d'entrée sont analgésiés, la pression artérielle plus faible, les combustions respiratoires accélérées.

6. La réaction oscillatoire de la rétine dans la perception des couleurs est aussi rythmique. Elle est de 30 à la seconde et se propage de 72 mm par seconde (Augustin Charpentier).

Après cette riche exposition de faits, il nous semble facile d'admettre que les nerfs vibrent dans des limites précises, qu'ils sont inertes si les excitations n'ont pas ces rythmes, qu'il y en a de très favorables, et qu'en dehors, le fonctionnement est moins parfait, mais que dans « une zone d'utilisation » ils y suppléent par leur faculté de transformer les vibrations. Leur résistance varie en de nombreuses occasions. Nous pouvions donc prévoir et prédire que dans des cas particulièrement graves, ces rythmes sont changés.

En effet, dans l'expérience de M. Charles Richet, quand un chien chloralisé frissonne pour récupérer la chaleur, le rythme des secousses musculaires n'est que de 10 à 11 par " au lieu de 30 à 35.

N'a-t-on pas vu le suc orchitique accroître la vitesse de l'onde nerveuse chez des ataxiques (Grigorescu).

Si l'on n'oublie pas les expériences de M. Morat, établissant que pour l'estomac, le pneumogastrique de moteur peut dans certains cas être inhibiteur, alors que son antagoniste, le splanchnique peut devenir moteur, l'on comprend qu'il suffira de la moindre variation d'intensité, de rapidité, de fréquence de la part de l'excitant, de fatigue, d'inertie ou d'exaltation chez l'organisme pour amener un fonctionnement imparfait dû à un rythme inopportun, et que les mouvements intimes de la vie seront altérés à leur tour, entraînant une diminution de résistance à toutes les attaques.

CHAPITRE VII

Tension superficielle des liquides. — Production d'électricité. — Changements moléculaires.

Nous voici donc revenu à la cellule. C'est toujours là qu'il faut revenir quand on veut saisir l'activité vitale avant qu'elle ne soit dissociée, différenciée, méconnaissable.

Ces éléments naissent, vivent et meurent, mais quel est le caractère le plus général, le plus essentiel de leur vie ? C'est un mouvement moléculaire spécial ; c'est le « stoffwechsel » des Allemands, ce sont les « mutations nutritives » de M. Bouchard. En août 1895, M. le docteur Faugère, faisant une étude sur le tempérament, écrivait : « Mais ce ne serait peut-être point assez dire que de prétendre que le tempérament est tout ce qui concerne les variations individuelles des activités nutritives » ; à moins, ajoutait-il, que l'on ne comprenne aussi par là, les réactions nerveuses. Dans ce cas, on pourrait admettre la théorie de M. Fouillée, tout en désirant une explication de ce rythme vital d'intégration et de désintégration, dont la cause déterminante pourrait bien être placée dans le système nerveux.» Or, dans ces mutations nutritives, quelle est l'origine du mouve-

ment, c'est un défaut permanent d'équilibre entre les cellules et leur milieu, qui crée l'état permanent de tension.

Ces forces de tension créent des résistances et des attractions. C'est donc un cycle entretenu par la persistance du défaut d'équilibre et la persistance égale de la tendance à l'équilibre.

Ranke en 1868 a prouvé que dans les éléments vivants, il y avait une différence de réaction et d'état électrique du centre à la périphérie.

Le noyau et le cylindre axe sont acides et l'enveloppe neutre ou alcaline.

Le noyau a une tension électrique positive, l'enveloppe a une tension électrique négative.

Ces forces intérieures cellulaires proviennent de simples actions physiques. Dissolution, diffusion, osmose, imbibition, évaporation. « C'est selon l'expression de M. Bouchard, un capital natif qui s'épuise, mais qui se renouvelle. »

Or, ces forces ainsi produites, sont des forces électro-capillaires. M. d'Arsonval et M. Lippmann ont montré depuis longtemps (1) que la surface de séparation de deux corps semi-liquides et non miscibles devient le siège de phénomènes électriques chaque fois qu'on la déforme mécaniquement. C'est ainsi qu'on a pu expliquer que tout élément qui se contracte devient négatif par rapport à son milieu.

Et il suffit que la déformation soit moléculaire. C'est donc un phénomène général. Toute dissemblance moléculaire engendre de l'électricité.

Il doit aussi se produire dans les fibres nerveuses, et tous les éléments vivants, aussi bien que dans le tissu musculaire.

On sait que la variation négative, ou contraction induite de Matteucci n'est pas dûe à autre chose, (D'Arsonval), car la

---

(1) *Archives physiologie* 1892.

fibre striée est c mposée de deux substances de refrangibilité différente. C'est pourquoi la variation est maxima si l'on empêche la contraction du muscle par un poids, car alors la déformation moléculaire est aussi maxima.

Heidenhaim a prouvé qu'il en était de même p our la production de chaleur dont le maximum existe quand la résistance au raccourcissement est absolue. M. Brown Sequard a bien montré l'influence de ces variation négatives sur les nerfs sensitifs donnant lieu à des douleurs très vives, lesquelles amènent des paralysies par excitation inhibitrice.

Nous voyons donc la production d'électricité contemporaine du premier changement moléculaire.

Nous pouvons donc penser qu'en chaque élément, les modes de transformation se font aussi suivant un rythme spécial favorable ou optimum.

Avec ce rythme, la cellule agit sans retard comme sans précipitation. Le retard laisserait naître des corps toxiques, la précipitation empêcherait la naissance de substances utiles.

Il suffit en effet d'un rien pour modifier la constitution chimique de corps aussi complexes aussi instables, alors surtout qu'un nouveau cycle serait créé avec des rythmes différents.

En abandonnant l'optimum, qui donne le maximum de rendement, permet la plus haute tension, avec une quantité plus durable, la cellule peut tomber dans une moindre vie où les cycles ne sont pas trop défavorables, l'économie ayant une zone d'oscillations impunies, qui lui permet de revenir à l'optimum; mais au-delà, les cycles organiques en empêchent le retour.

Les cellules agissent surtout au moyen de ferments. Les ferment sont partout, disait M. Bouchard, différents souvent pour un rien et antagonistes — M. Lépine a trouvé deux ferments opposés dans le pancréas. — Les globules blancs ont aussi deux ferments opposés.

Les poisons microbiens les mieux connus, sont rapprochés des diastases ou enzymes. De même les poisons des venins, de mêmes les poisons autochtones.

Les cellules fabriquent normalement des poisons qu'elles neutralisent ou transforment par ferments. A une substance hostile venue du dehors, elles répondent par une nouvelle substance.

Mais connaît-on d'une façon précise la formule chimique de ces enzymes; ne prend-on pas, comme dit M. Calmette, avec le venin impondérable, une substance vectrice.

On ne s'entend guére là-dessus, de même que pour l'inénarrable série des albumines. De là, encore, les insuccès relatifs de certains extraits tels que la spermine de Poehl.

Et cela se concoit si l'on sait l'extrême fragilité de ces corps qui permet et justifie les prétentions de découverte.

MM. Bringer et Frankel avaient, disaient-ils, trouvé le poison diphtérique à l'état de pureté. Or, ce poison donné comme pur est cinquante fois moins actif que la matière donnée comme impure par MM. Roux et Yersin. Et même cette dernière n'est pas pure puisqu'elle est obtenue par précipitation (1).

Les diastases les mieux connues, la sucrase et l'amylase, n'agissent-elles pas merveilleusement, dit M. Achalme, en opérant la transformation du sucre et de l'amidon dans l'organisme, sans le troubler, alors qu'en dehors de lui, il leur faut une acidité énorme et des températures voisines de l'ébullition ?

De plus, comme le fait remarquer M. Achalme, elles ne se détruisent pas, elles ne se combinent pas, elles provoquent de la chaleur et de l'électricité lesquelles peuvent aussi les aider à leur tour.

Il n'est donc rien moins qu'invraisemblable de penser que

(1) Achalme.

les diastases agissent à la façon des agents physiques tels que la lumière, la chaleur et l'electricité, bien suffisants pour produire par des vibrations atomiques ou moléculaires, des modifications chimiques. M. Langhlin a professé que les ferments engendrent des vagues d'èther et que la victoire entre ferments microbiens et cellulaires restait à la source la plus féconde, sinon il y a interférence.

Toutes ces modifications intra-cellulaires sont évidemment inappréciables de nos jours ; mais elles se répercutent. « Le bienfait de l'association cellulaire, dit M. Bouchard, est une limitation dans l'autonomie de la cellule, chacune se trouvant réduite à la forme qui convient le mieux à l'organisme (2). Le rythme suivant lequel elles vibrent, se propage et dans les troncs nerveux la résultante de ces propagations devient mesurable. M. Lépine n'expliquait-il pas le sommeil par le retrait des neurones de Waldeyer ? On peut penser que l'onde nerveuse est interrompue. Ne sait-on pas que l'exercice peut faire croître non pas les cellules nerveuses mais le nombre de leurs prolongements et que plus l'organisme est élevé, plus une même cellule reçoit d'influences et de communications avec les autres ?

Il y a bien ce qu'on pourrait nommer « les circulations nerveuses locales », car des mamelles énervées subissent malgré tout l'influence de la grosesse et de la parturition. Le système nerveux nous paraît donc être le dépositaire de ces rythmes, chaque département ayant des oscillations spéciales qui ont toutes des limites, car il y aurait interférence.

Voilà pour les fonctions vitales ancrées faisant partie du cortège nécessaire de la vie.

Mais pour les fonctions de luxe, le rythme nouveau ne s'improvise pas. L'organisme est obligé de les conquérir, car

(2) Maladies par ralentissement de nutrition.

elles tendent à disparaître ; une limite de durée parait nécessaire pour leur donner droit de cité. Tous les phénomènes d'immunisation le prouvent.

On a objecté que l'influence du système nerveux est moindre, puisqu'il y a défense dans les organismes inférieurs. Sans doute, mais il n'y a pas fonction nerveuse que là où il y a tronc et rameaux nerveux, et l'on oublie trop que la sensibilité protoplasmique est déjà un phénomène d'ordre nerveux, et que le propre de la hauteur en organisation est la création de nouveaux modes de sentir et de réagir, de plus en plus spéciaux et différenciés, mais sans supprimer en aucune manière les modes primitifs.

C'est de la sorte et par un phénomène « d'induction vitale » comme dit M. Bard, (1) que la vie des cellules réagit à distance sur les cellules génératrices (qui influent tant sur les autres) et que ces modifications peuvent se transmettre par hérédité.

(1) *Semaine Médicale* 94.

CHAPITRE VIII

Immunité et Immunisation — Conclusions Thérapeutiques

On peut déjà prévoir que rien, selon nous, n'exprime mieux la nature de l'immunité que la phrase de M. Bouchard « c'est une modification dynamique profonde dans la vie des cellules ».

Or, nous croyons que cette modification tient à un rythme nouveau dans les mouvements vitaux, que ce rythme se propage jusqu'à être canalisé dans les premiers ramuscules nerveux lesquels les transmettent par toute l'économie, que le système nerveux dépositaire de ce rythme, et de ces vibrations spéciales tend à faire créer par les cellules, les ferments ou produits qui permettent de résister aux poisons.

Rien ne peut rendre compte que la théorie cellulaire et de l'hérédité, et de la nécessité du combat.

Nous n'aurons garde d'oublier les multiples influences de causes nombreuses.

L'épuisement du milieu, la substance ajoutée (expérience de Raulin sur le développement de l'aspergillus 1/1.600.000 d'Azo 3 cg. arrêtant tout, même dans un vase d'argent).

Le rôle de l'accoutumance (Expérience de Stahl démontrant l'assuétude d'un végétal à une solution d'abord répulsive).

Les divers pouvoirs protecteurs des humeurs. La phagocytose surtout.

Mais nous avons vu qu'il n'y avait pas corrélation exacte entre la présence de ces signes divers et l'immunité.

Nous ne voyons là, qu'un véritable luxe de ripostes dont nous avons par ailleurs donné des exemples. L'organisme entier réagit, quelques organes ou quelques tissus par souvenir ancestral, à la façon primitive, et quelques autres par une suzeraineté plus récente et qui tend à leur donner le monopole.

Les uns sont un mode de défense plus rapide, sans durée, à la faveur duquel les autres peuvent se constituer plus efficaces et durables, mais n'apparaissant qu'après un certain temps.

A ceux qui s'étonneraient qu'une légère différenciation de rythme puisse avoir de tels résultats, nous suggérerons de penser à l'extrême diversité des longueurs d'onde et des nuances de la lumière, à la facilité de transformation des forces physiques, par un simple changement dans l'amplitude, la rapidité des ondulations.

Usant de l'enseignement que nous donne l'étude des maladies infectieuses, nous pensons qu'il faut toujours tenter d'atteindre les variations nutritives, et pour ce, viser le système nerveux, la fonction nerveuse, car il vibre suivant la rythmique nutrition cellulaire, de même que les plasmas sont les témoins et les représentants précieux de l'état de vitalité des cellules.

Choisir d'abord les agents qui ont sur lui une merveilleuse puissance, les produits microbiens, et les sérums contre les maladies infectieuses.

Les venins chauffés ou non entiers avec les sérums contre le venin des serpents et les poisons végétaux.

Contre les maladies trophiques dûes à un trouble profond et à une altération fonctionnelle grave, l'histothérapie. Nous pourrions ajouter certaines substances dont nous avons parlé plus haut, les hypochlorites alcalins, $H^2 O^2$, l'Iode, le chlorure de chaux, le trichlorure d'iode, le chlorure d'or, contre les venins et les poisons.

Puis, les alcaloïdes.

Ensuite, il faudrait savoir exactement la qualité d'action de ces agents; et à ce sujet, nous parlerons d'une expérience de M. Grigorescu dont le succès est brillant.

Parti de cette observation qu'à l'état normal les caractères graphiques de l'excitabilité des nerfs sensitifs, des muscles, et des nerfs moteurs sont concordants, cet auteur a démontré que parmi les alcaloïdes connus. les uns sont concordants, tout en modifiant ces caractères, les autres, discordants, exaltant une excitabilité aux dépens des autres.

Il a conclu, le curare étant discordant et ayant une action périphérique que tous ceux dont l'action était aussi discordante, étaient des périphériques tandis que les autres, concordants comme la digitaline, étaient centraux comme elle, Puis il a pensé à les opposer entre eux, se basant sur ces caractères. C'est ainsi qu'il établit, à priori, que le butyl-chloral était l'antidote de la strychnine.

En effet, il a pu inoculer 5 mmg, de strychnine à la grenouille impunément, en injectant en même temps 15 mmg de butyl-chloral.

C'est là un essai encourageant, et qui laisse espérer que l'on tirera plus d'efficacité de ces agents subtils en les opposant judicieusement. On connaît les exemples de sérums immunisant contre d'autres poisons. Exemple, le sérum antirabique est très bon contre le venin, mais l'inverse n'a pas lieu.

Pour mieux les opposer, nous concluons à la nécessité de mesures plus délicates, plus fines des réactions nerveuses sous toutes leurs modalités. Rapidité, intensité, quantité, amplitude des vibrations.

N'avons-nous pas, dit M. Marey, des appareils qui peuvent mesurer des 1/25000 de seconde?

Nous obtiendrons alors des interférences. Il faudra user aussi des agents physiques, chaleur. lumière, électricité, hydrothérapie, altitudes, etc.

Contre les maladies, joindre à tout cela les influences psychiques, calmes et lénifiantes suivant les cas, excitantes, en d'autres. Employer tous ces modes à la fois, c'est faire un traitement total, c'est bénéficier de toute l'efficacité de nos remèdes, mais ils doivent être de même sens, sinon, on n'obtient qu'un résultat différentiel. Même quelquefois, la différence est négative.

Nous pensons que l'immunisation est l'avenir de la thérapeuthique, parce qu'elle corespond à une augmentation de vitalité, parce que cette stimulation qu'elle donne à toutes les cellules produit, par une surélévation, la nouvelle qualité d'être inaccessible à certaines attaques, sans que rien de ce qui était acquis soit diminué. Nous croyons aussi que l'hérédité de ces qualités nouvelles est un phénomène « d'induction vitale », les cellules somatiques engendrant des courants molèculaires qui dotent les cellules génératrices d'un attribut de plus, de même que l'accouplement temporaire des infusoires est nécessaire, après 215 à 330 générations asexuées, pour rajeunir les deux individus et leur permettre encore la génération asexuée. (Expériences de Maupas.)

Vu : *Le Doyen*,
A. PITRES.

Vu bon a imprimer :
Le Président de la thèse,
Dr ARNOZAN

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 19 Octobre 1895.
Le Recteur,
A. COUAT.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.

ACHALME. — *Immunité dans les maladies infectieuses.*
D'ARSONVAL. — *Archives de physiologie*, 1892-93-94.
Cl. BERNARD. — *Introduction à la médecine expérimentale.*
BRA. — *Histothérapie.*
BOUCHARD. — *Maladies par ralentissement de nutrition.*
— *Archives de physiologie*, 1892-93-94.
— *Semaine médicale*, 1893-94-95.
BROWN-SÉQUARD. — *Archives de physiologie*, 1892-93-94.
— *Semaine médicale*, 1893-94-95.
— *Annales de l'Institut Pasteur*, 1893-94.
CALMETTE. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1893-94.
— *id.*
— *id.*
CHARPENTIER. — *Archives de physiologie.*
CHARRIN. — *Archives de physiologie.*
— *Semaine médicale.*
FOUILLÉE. — *Revue des Deux-Mondes*, 1893.
GRIGORESCU. — *Archives de physiologie*, 1894.
HALLOPEAU. — *Pathologie générale.*
MORAT. — *Archives de physiologie.*
PHISALIX et BERTRAND. — *Archives de physiologie.*
— — *Semaine médicale.*
RAULIN. — *Etudes chimiques sur la végétation.*
RICHET. — *Archives de physiologie.*
ROGER. — *Archives de physiologie,*

ROGER.— *Semaine médicale.*
SOLLIER. — *Semaine médicale*, 1894.
SPRINGER. — *Semaine médicale*, 1894.
VIAULT. — *Archives de physiologie.*
WEEDENSKY. — *Archives de physiologie.*
Thèses : Dr PORGE, Paris 1894.
Dr SELLIER, Bordeaux 1895.
D FAUGÈRE, Bordeaux 1895.